

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(10) 国际公布号

WO 2018/086550 A1

(43) 国际公布日

2018 年 5 月 17 日 (17.05.2018)

WIPO | PCT

(51) 国际专利分类号:

A61K 9/20 (2006.01) A61K 35/745 (2015.01)

A61K 47/38 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)

A61K 35/747 (2015.01) A23L 33/135 (2016.01)

LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/110074

(22) 国际申请日: 2017 年 11 月 9 日 (09.11.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201611013848.3 2016年11月11日 (11.11.2016) CN

(71) 申请人: 南京希尔寿生物科技有限公司 (NANJING HEALSOUL LIFE SCIENCE AND TECHNOLOGY CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市鼓楼区马家街 26 号 307 室, Jiangsu 210009 (CN)。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则 4.17 的声明:

— 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则 4.17(iii))

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(72) 发明人: 张钧寿(ZHANG, Junshou); 中国江苏省南京市鼓楼区马家街 26 号 307 室, Jiangsu 210009 (CN)。孙超男(SUN, Chaonan); 中国江苏省南京市鼓楼区马家街 26 号 307 室, Jiangsu 210009 (CN)。张昊(ZHANG, Hao); 中国江苏省南京市鼓楼区马家街 26 号 307 室, Jiangsu 210009 (CN)。

(74) 代理人: 北京邦信阳专利商标代理有限公司 (BOSS & YOUNG PATENT & TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市朝阳区建国门外大街永安东里甲 3 号通用国际中心 1 号楼 A 座 5 层, Beijing 100022 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,

(54) Title: BIOLOGICAL ACTIVE COMPONENT COLON-TARGETED COMPOSITION AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 一种生物学活性组分结肠靶向组合物及其应用

(57) Abstract: A biological active component colon-targeted composition, preparations thereof and a preparation method therefor. The biological active component colon-targeted composition comprises in weight percentage: 10-99% hydroxypropyl methylcellulose, 1-60% biological active component, and 0-80% adjuvant, wherein the viscosity of hydroxypropyl methylcellulose is greater than 1,000 mPa · S. The biological active component colon-targeted composition has an improved colon-targeted effect and improves the bioavailability and in vivo activity of the biological active component.

(57) 摘要: 一种生物学活性组分结肠靶向组合物及其制剂和制备方法, 该生物学活性组分结肠靶向组合物包括: 重量百分含量为 10-99% 的羟丙甲纤维素、重量百分含量为 1-60% 的生物学活性组分和重量百分含量为 0-80% 的辅料, 其中羟丙甲纤维素的粘度 > 1000 mPa.s。该生物学活性组分结肠靶向组合物具有改进的结肠靶向效果, 提高了生物学活性组分的生物利用度和体内活性。

WO 2018/086550 A1

一种生物学活性组分结肠靶向组合物及其应用

技术领域

本发明属于食品、保健品与药品技术领域，具体涉及一种生物学活性组分
5 结肠靶向组合物、其制剂和它们的制备方法。

背景技术

生物学活性组分是一大类具有生理活性的组分，通过获取适当的生物学活性组分，可对营养的改善、疾病的预防和治疗以及保健起到重要作用。然而，
10 大多数的生物学活性组分经口服时往往存在以下问题：1) 上消化道环境（如胃酸、消化酶等）对大部分生物学活性组分的活性具有相当大的破坏力，以至于这些活性组分不能充分发挥相应作用；2) 生物学活性组分经口服后大量存在于胃及小肠，无法被人体有利地吸收和利用，从而容易对机体产生相应的危害；3) 苛刻的生产加工条件（如温度、湿度、一些溶剂的引入等）对组分活
15 性有破坏作用。

基于上述问题，结肠靶向传递系统通过使用适当的方法，能避免有效物质在胃、十二指肠、空肠和回肠释放，直接运送到患者的结肠部位释放，可提高有效物质在结肠部位的局部浓度，便于充分吸收、充分发挥治疗和保健作用，避免在胃及小肠的释放，降低不良反应，提高易被胃酸破坏或易被胃蛋白酶、
20 胰酶代谢的有效物质的生物利用度，从而大大弥补了上述不足。

结合现代药物制剂技术来设计剂型，结肠靶向给药传递系统主要分为时滞型释药系统、pH 依赖型释药系统、酶触发型释药系统、压力依赖型释药系统及前体药物型释药系统。时滞型释药系统利用物质口服依次经过胃、小肠到达结肠需要 5~6 h 的时滞特点而使药物在胃、小肠不释放，而到达结肠后才开始释放；pH 依赖型释药系统是利用胃肠道 pH 条件的不同，通过选择包衣方法，以达到结肠释放目的，包衣制备过程较复杂，需使用溶剂且溶剂需要在一定的温度下挥发干净，该方法很可能导致生物学活性组分的活力显著下降。酶触发型释药系统、压力依赖型释药系统以及前体药物型释药系统目前虽受重视，但三者的非常规性的限制、内在复杂性，甚至是需要专业化的装置和复杂的处理步骤不仅增加了研发过程的复杂性，并且大大降低了产品大规模生产的可能性。
30

生物学活性组分，特别是有益微生物的活性难以耐受相关制剂制备过程中稍高温或湿度、溶剂或者其他物质的影响，因此其结肠靶向传递系统的研究和开发受到极大的限制，往往越是复杂的制备工艺对其活性的破坏越大，因而

迄今为止尚未见到结肠靶向的益生菌相关产品面市。

现有的益生菌制剂技术能使得益生菌绕过胃而在小肠中释放,但即便是这样,若益生菌在小肠中过多地聚集,也会出现严重的肠道菌群失调等安全性问题(CN200910229403.2)。现有的益生菌制剂技术虽能将益生菌递送到胃肠道的远端区段(包括回肠),但却并非能直接定位递送到结肠,因此益生菌的利用率并不能达到最佳(US2016022592)。现有的益生菌制剂技术还存在所用辅料的安全性问题(ALBERTINI B, VITALI B, PASSERINI N, et al. Development of microparticulate systems for intestinal delivery of Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium lactis[J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2010, 40 (4): 359-366.)。现有的益生菌制剂技术无法避免制备过程中所用溶剂以及制备时升高的温度、湿度等对益生菌活性的影响(KLEMMER K J, KORBER D R, NICHOLAS H, et al. Pea proteinbased capsules for probiotic and prebiotic delivery[J]. International Journal of Food Science and Technology, 2011, 46 (11): 2248-2256.)。现有的益生菌制剂技术为了满足有效口服剂型的条件,往往所需的辅料体积较大,载活菌数较低。现有的益生菌制剂技术制备工艺复杂,难以工业化生产(CALINESCU C, MATEESCU M A. Carboxymethyl high amylase starch: chitosan self-stabilized matrix for probiotic colon delivery[J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2008, 70(2): 582-589.)。

20 发明内容

本发明的目的是提供一种生物学活性组分的结肠靶向组合物及含有该组合物的制剂,它们能够经过胃和小肠、大部分在到达结肠部位后才释放,从而提高生物学活性组分的生物利用度,更好地发挥其体内活性,从而解决现有技术存在的上述问题。

25 本发明是通过以下方式实现的:

一方面,本发明提供了一种基于羟丙甲纤维素(HPMC)的生物学活性组分结肠靶向组合物,包括:羟丙甲纤维素、生物学活性组分和辅料,其中,所述羟丙甲纤维素的重量百分含量为10~99%,所述生物学活性组分的重量百分含量为1~60%,辅料的重量百分含量为0~80%;进一步优选地,所述羟丙甲纤维素的重量百分含量为40~90%,所述生物学活性组分的重量百分含量为10~40%,所述辅料的重量百分含量为0~50%;其中,所述羟丙甲纤维素的粘度>1000 mPa.s。

优选地,所述羟丙甲纤维素的粘度为15000 mPa.s-200000 mPa.s。

优选地,所述生物学活性组分为微生物;更优选地,所述微生物为益生菌,

所述益生菌包括食品、保健品和药品中允许使用的双歧杆菌、乳杆菌或革兰氏阳性球菌中的一种或多种；优选地，所述双歧杆菌是乳双歧杆菌、婴儿双歧杆菌、两歧双歧杆菌、长双歧杆菌、短双歧杆菌和青春双歧杆菌中的一种或多种；所述乳杆菌是嗜酸乳杆菌、干酪乳杆菌、卷曲乳杆菌、德氏乳杆菌保加利亚亚种（保加利亚乳杆菌）、德氏乳杆菌亚种、发酵乳杆菌、格氏乳杆菌、瑞士乳杆菌、约氏乳杆菌、副干酪乳杆菌、植物乳杆菌、罗伊氏乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、唾液乳杆菌中的一种或多种；所述革兰氏阳性球菌是粪链球菌和乳球菌中的一种或多种。

进一步优选地，所述结肠靶向组合物中益生菌的量为 0.01 亿-1200 亿 cfu/g。

优选地，所述辅料包括有利于生物学活性组分生存稳定性的营养物质，该营养物质可以为益生元（如低聚果糖、低聚半乳糖、低聚木糖、低聚乳果糖、大豆低聚糖、果胶、菊粉和蔓越莓粉等）、维生素和/或糖醇。

优选地，所述辅料还包括果胶、海藻酸钠、壳聚糖等对生物学活性组分的结肠靶向递送有益的药用辅料或食品添加剂。

优选地，所述辅料还包括其他粘合剂（阿拉伯胶、瓜尔胶、藻酸、羟甲基纤维素、糊精、卡波姆、麦芽糖、明胶、葡萄糖、乙基纤维素、甲基纤维素、聚环氧乙烷或聚维酮）、填充剂（淀粉、可压性淀粉、变性淀粉、山梨醇、甘露醇、微晶纤维素、糖粉、糊精、无机盐、无水乳糖、乳酸钙）、润滑剂（硬脂酸镁、硬脂酸、矿物油、聚乙二醇、滑石粉、二氧化硅）、崩解剂（羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、干淀粉）等可优化制剂本身性质的其它辅料。

第二方面，本发明提供了一种生物学活性组分结肠靶向制剂，它包含本发明的生物学活性组分结肠靶向组合物。

优选地，所述制剂的剂型为片剂；更优选地，为便于吞服，所述片剂单片质量 ≤ 500 mg，直径 ≤ 10 mm。这种剂型可以进一步帮助生物学活性组分在具有大量菌群的结肠中释放，而在胃、小肠和回肠仅部分或少量释放。

第三方面，提供了本发明的生物学活性组分结肠靶向组合物在制备生物学活性组分结肠靶向制剂中的应用。

第四方面，提供了本发明的生物学活性组分结肠靶向制剂的制备方法，包括：

（1）在操作温度 $< 28^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $< 40\%$ 下，将羟丙甲纤维素、生物学活性组分和辅料混合；

（2）将混合物直接干压成片剂，或干法制粒后压成片剂。

本发明首次将羟丙甲纤维素与生物学活性组分结合，利用羟丙甲纤维素缓

释特性和粘合作用即可经粉末直接干压或干法制粒后压片，从而制得生物学活性组分结肠靶向片剂，避免了湿法制粒和现有结肠靶向相关文献中常见的包衣方法所用的溶剂及温度对生物学活性组分活性的不利影响，且制备工艺简单，易于产业化。所制备的生物学活性组分结肠靶向片剂与市售生物学活性组分片剂相比，由于羟丙甲纤维素的多重作用，可使生物学活性组分经过胃和小肠、到达结肠部位后才释放，耐受胃和小肠环境而不被代谢分解，减小其对小肠可能产生的危害因素，提高生物学活性组分的生物利用度，从而更好地发挥体内活性。特别地就益生菌制剂而言，还可大大减少其他辅料的使用，从而显著提高每片片剂的载菌量，使得日服用量由市售常见的 9 片以上降至 1-2 片，并且片形可以更小，更便于吞服。

与现有技术相比，本发明的组合物具有显著改进的结肠靶向效果；此外，可采用食品级辅料，具有极高的安全性；能够便于工业化生产，工艺简单。因此，本发明对于食品、保健品和药品行业均具有重大的开发意义。

附图说明

图 1: 实施例 1-7 的片剂在依次经过人工胃液 2h、人工肠液 3h、人工结肠液 18h 后的溶出曲线图。

图 2: 不同粘度的羟丙甲纤维素制备的片剂在依次经过人工胃液 2h、人工肠液 3h、人工结肠液 18h 后的溶出曲线图。

具体实施方式

以下通过具体实施例对本发明技术方案及其效果做进一步说明。应当理解，本发明实施例仅用于示例说明本发明的具体实施方法，并不用于限制本发明的保护范围。应用本发明的构思对本发明进行的简单改进都在本发明要求保护的范围内。

如无特别说明，以下实施例中使用的试剂和仪器均是常规试剂和仪器，可以从普通商购途径获得；所使用的操作方法是本领域的常规方法，本领域技术人员结合自己的认知水平和实验能力，能够实现本文所述的实验过程并获得相应的结果。

本发明中所用的益生菌菌粉包括：乳双歧杆菌 BLa80、长双歧杆菌 BL21、嗜酸乳杆菌 LA85 和两歧双歧杆菌 BBi32，它们来源于江苏紫石微康生物科技有限公司；鼠李糖乳杆菌 R11、长双歧杆菌 R175 和乳双歧杆菌 lafti B84，它们来源于法国 LALLEMAND 公司。所用的羟丙甲纤维素 K4M、K15M、K100M

来源于安徽山河辅料有限公司，所用羟丙甲纤维素 K100LV 和 K200M 来源于美国陶氏化学。

实施例 1

5 处方：羟丙甲纤维素（HPMC K15M，粘度 15000 mPa.s）85wt%，乳双歧杆菌 BLa80 菌粉（活菌数 1.0×10^{11} cfu/g）15wt%。

制备方法：

（1）将各物料按处方量混合均匀、过 100 目筛子，再使之均匀混合；

10 （2）将粉末混合物用 GL2-25 型干法制粒机（张家港开创机械制造公司）进行制粒后，压片，单片重 150 mg，片直径 8 mm，所含乳双歧杆菌活菌数为 1.5×10^{10} cfu/g。

实施例 2

15 处方：羟丙甲纤维素（HPMC K200M，粘度 200000 mPa.s）65wt%，鼠李糖乳杆菌 R11 菌粉（活菌数 1.5×10^{11} cfu/g）30wt%，硬脂酸镁 5wt%。

制备方法：

（1）将各物料按处方量混合均匀；

（2）将该混合物粉末直接干压成片剂，片重 450 mg，片直径 10 mm，所含鼠李糖乳杆菌活菌数为 4.5×10^{10} cfu/g。

20

实施例 3

处方：羟丙甲纤维素（HPMC K100M，粘度 100000 mPa.s）65wt%，嗜酸乳杆菌 LA85 菌粉（活菌数 1.0×10^{11} cfu/g）30wt%，硬脂酸镁 5wt%。

制备方法：

25 （1）将各物料按处方量混合均匀；

（2）将该混合物粉末直接干压成片剂，片重 300 mg，片直径 10 mm，所含嗜酸乳杆菌活菌数为 3.0×10^{10} cfu/g。

实施例 4

30 处方：羟丙甲纤维素（HPMC K200M，粘度 200000 mPa.s）45wt%，乳双歧杆菌 BLa80 菌粉（活菌数 1.0×10^{11} cfu/g）25wt%，长双歧杆菌 BL21 菌粉（活菌数 1.5×10^{11} cfu/g）25wt%，硬脂酸镁 5wt%。

制备方法：

（1）将各物料按处方量混合均匀；

(2) 将该混合物粉末直接干压成片剂, 片重 300 mg, 片直径 10 mm, 所含乳双歧杆菌活菌数为 2.5×10^{10} cfu/g, 长双歧杆菌活菌数为 3.75×10^{10} cfu/g。

实施例 5

5 处方: 羟丙甲纤维素 (HPMC K4M, 粘度 4000 mPa.s) 70wt%, 无水乳糖 20wt%, 麦芽糖醇 5wt%, 两歧双歧杆菌 BBi32 菌粉 (活菌数 1.5×10^{11} cfu/g) 3wt%, 二氧化硅 1wt%, 硬脂酸镁 1wt%。

制备方法:

(1) 将各物料按处方量混合均匀;

10 (2) 将该混合物粉末直接干压成片剂, 片重 300 mg, 片直径 10 mm, 所含两歧杆菌活菌数为 4.5×10^9 cfu/g。

实施例 6

15 处方: 羟丙甲纤维素 (HPMC K100M, 粘度 100000 mPa.s) 13wt%, 长双歧杆菌 R175 菌粉 (活菌数 5×10^{10} cfu/g) 30wt%, 异麦芽酮糖醇 25wt%, 菊粉 15wt%, 乳酸钙 10wt%, 果胶 5wt%, 硬脂酸镁 2wt%。

制备方法:

(1) 将各物料按处方量混合均匀;

20 (2) 将该混合物粉末直接干压成片剂, 片重 300 mg, 片直径 10 mm, 所含长双歧杆菌活菌数为 1.5×10^{10} cfu/g。

实施例 7

25 处方: 羟丙甲纤维素 (HPMC K100M, 粘度 100000 mPa.s) 45wt%, 低聚果糖 20wt%, 嗜乳酸杆菌 R418 菌粉 (活菌数 1.5×10^{11} cfu/g) 15wt%, 乳双歧杆菌 lafti B84 菌粉 (活菌数 1×10^{11} cfu/g) 10wt%, 蔓越莓粉 5wt%, 山梨糖醇 5wt%。

制备方法:

(1) 将各物料按处方量混合均匀;

30 (2) 混合物粉末用干法制粒机制粒后, 压片, 片重 450 mg, 片直径 10 mm, 所含嗜乳酸杆菌活菌数为 2.25×10^{10} cfu/g, 所含乳双歧杆菌活菌数为 1.0×10^{10} cfu/g。

实验例一: 本发明实施例的溶出试验

由于益生菌对温度和水均敏感, 溶出试验需要取不同时间点的溶出液, 因

此以考察结肠释药性的模型药物 5-氨基水杨酸代替益生菌进行试验。按照中国药典（2015 年版四部 0931 溶出度与释放度测定法第一法转篮法，50 r/min，37℃，将利用上述实施例中的方法和处方制备的片剂（以 5-氨基水杨酸代替相应量的益生菌）放入转篮中，依次进行人工胃液（pH1.2）2h、人工肠液（pH6.8）3h、人工结肠液（pH7.8）18h 后的溶出测定。各实施例中片剂的溶出结果见图 1，结肠释放百分率见表 1。

表 1：实施例中片剂结肠释放百分率（%）

实施例	1	2	3	4	5	6	7
片剂的结肠释放百分率（%）	61	81	76	55	45	58	74

由图 1 和表 1 结果可知：实施例 1-7 的片剂的结肠释放百分率均可达 45% 以上，具有显著的结肠靶向效果。

实验例二：不同粘度羟丙甲纤维素片剂的溶出试验

以五种不同粘度的羟丙甲纤维素：HPMC K100LV(粘度：100 mPa.s)、K4M、K15M、K100M 和 K200M，用量均为 90wt%，和用量为 10wt%的 5-氨基水杨酸按本文所述的方法制备片剂和检测溶出结果，结果见图 2。图中溶出结果显示：低粘度 HPMC(K100 LV)制备的片剂经人工胃液和人工肠液后释放即近 100%，无法达到结肠释放；而较高粘度 HPMC(K4M、K15M、K100M 和 K200M)制备的片剂在相同条件下可至少保持 60%以上在结肠释放，且在人工结肠液中近线性释放，具有显著的结肠靶向效果。

实验例三：活菌数检测实验

以市售思连康片剂（双歧杆菌四联活菌片，500mg/片，其中婴儿双歧杆菌、嗜酸乳杆菌和粪肠球菌分别不低于 0.5×10^6 cfu/g，蜡样芽孢杆菌不低于 0.5×10^5 cfu/g，辅料为淀粉和奶粉类物质）与上述实施例制得的片剂溶出后进行活菌数检测。

（一）实验方法

（1）培养基配制

取 MRS 琼脂粉 39.7g，加入 600ml 蒸馏水中，加热溶解。2.9mm 玻璃培养皿用自来水洗净后，再用蒸馏水冲洗三遍，晾干。

（2）灭菌

培养基和培养皿置于灭菌锅中，121℃，103.4kPa 灭菌 30min。

（3）培养基置于 52℃水浴锅中备用，培养皿室温放置冷却备用。

(4) 溶出条件

按照中国药典(2015年版四部 0931 溶出度与释放度测定法第一法转篮法, 50 r/min, 37℃), 将市售思连康片剂进行人工胃液 (pH1.2) 2h 后取出, 将实

5 施例 1-7 的片剂放入转篮中, 依次进行人工胃液(pH1.2)2h、人工肠液(pH6.8)

(二) 培养

取上述未经与经过溶出处理的思连康片剂与实施例 1-7 的片剂样品, 分别置于玻璃研钵中研碎, 然后用 50ml 生理盐水稀释, 混匀后取 1ml 混合液 10 倍倍比稀释, 稀释后取各个稀释度 0.1ml 涂布于 MRS 培养基上。将涂布后的

(三) 结果

市售思连康片剂经人工胃液 (pH 1.2、37℃) 2 h 处理后, 在 10^{-4} 倍稀释仍无菌落数; 而实施例 1-7 的片剂经人工胃液 (pH 1.2、37℃) 2 h、人工肠液

20 表 2: 市售思连康和实施例 1-7 片剂溶出后活菌数检测结果

样品	溶出前每克活菌数 (cfu/g)	溶出处理	溶出后每克活菌数 (cfu/g)
市售思连康片剂	1.06×10^9	pH 1.2、37℃2 h	0
实施例 1	1.48×10^{10}	pH 1.2、37℃2 h 后, 再经 pH 6.8、37℃3 h	1.1×10^8
实施例 2	4.4×10^{10}		4.5×10^8
实施例 3	3.1×10^{10}		2.9×10^8
实施例 4	6.3×10^{10}		4.0×10^8
实施例 5	4.5×10^9		3×10^7
实施例 6	1.6×10^{10}		1.0×10^8
实施例 7	3.3×10^{10}		3.4×10^8

权利要求书

1、一种生物学活性组分结肠靶向组合物，包括：羟丙甲纤维素、生物学活性组分和辅料，其中，所述羟丙甲纤维素的重量百分含量为 10~99%，所述生物学活性组分的重量百分含量为 1~60%，辅料的重量百分含量为 0~80%；其中，所述羟丙甲纤维素的粘度>1000 mPa.s。

2、根据权利要求 1 所述的组合物，其中，所述羟丙甲纤维素的重量百分含量为 40~90%，所述生物学活性组分的重量百分含量为 10~40%，所述辅料的重量百分含量为 0~50%。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的组合物，其中，所述羟丙甲纤维素的粘度为 15000 mPa.s~200000 mPa.s。

4、根据权利要求 3 所述的组合物，其中，所述生物学活性组分为微生物，优选为益生菌，更优选地，所述益生菌包括双歧杆菌、乳杆菌或革兰氏阳性球菌中的一种或多种；进一步优选地，所述双歧杆菌是乳双歧杆菌、婴儿双歧杆菌、两歧双歧杆菌、长双歧杆菌、短双歧杆菌和青春双歧杆菌中的一种或多种；所述乳杆菌是嗜酸乳杆菌、干酪乳杆菌、卷曲乳杆菌、德氏乳杆菌保加利亚亚种、德氏乳杆菌亚种、发酵乳杆菌、格氏乳杆菌、瑞士乳杆菌、约氏乳杆菌、副干酪乳杆菌、植物乳杆菌、罗伊氏乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、唾液乳杆菌中的一种或多种；所述革兰氏阳性球菌是粪链球菌和乳球菌中的一种或多种。

5、根据权利要求 4 所述的组合物，其中，所述组合物中益生菌的量优选为 0.01 亿-1200 亿 cfu/g。

6、根据权利要求 5 所述的组合物，其中，所述辅料包括有利于生物学活性组分生存稳定性的营养物质、对生物学活性组分的结肠靶向递送有益的药用辅料或食品添加剂、和/或优化制剂本身性质的其它辅料。

7、一种生物学活性组分结肠靶向制剂，包含权利要求 1-6 任一项所述的组合物。

8、根据权利要求 7 所述的生物学活性组分结肠靶向制剂，其中，所述制剂的剂型为片剂；优选地，所述片剂的单片质量≤500 mg，直径≤10 mm。

9、权利要求 1-6 任一项的组合物在制备生物学活性组分结肠靶向制剂中的应用。

10、一种制备权利要求 8 所述的生物学活性组分结肠靶向制剂的方法，包括：

(1) 在操作温度为<28℃、湿度<40%下，将羟丙甲纤维素、生物学活性组分和辅料混合；

(2) 将混合物直接干压成片剂，或干法制粒后压成片剂。

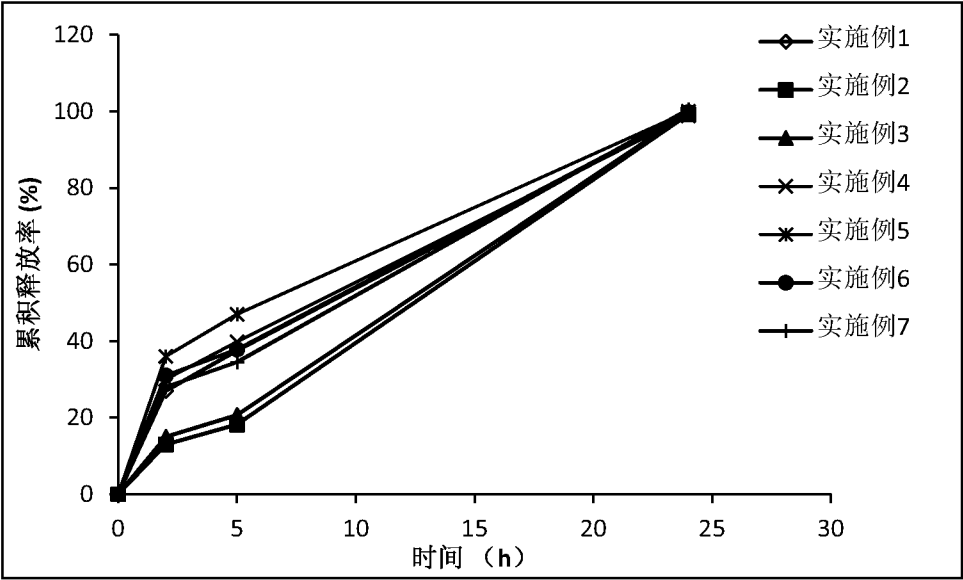


图 1

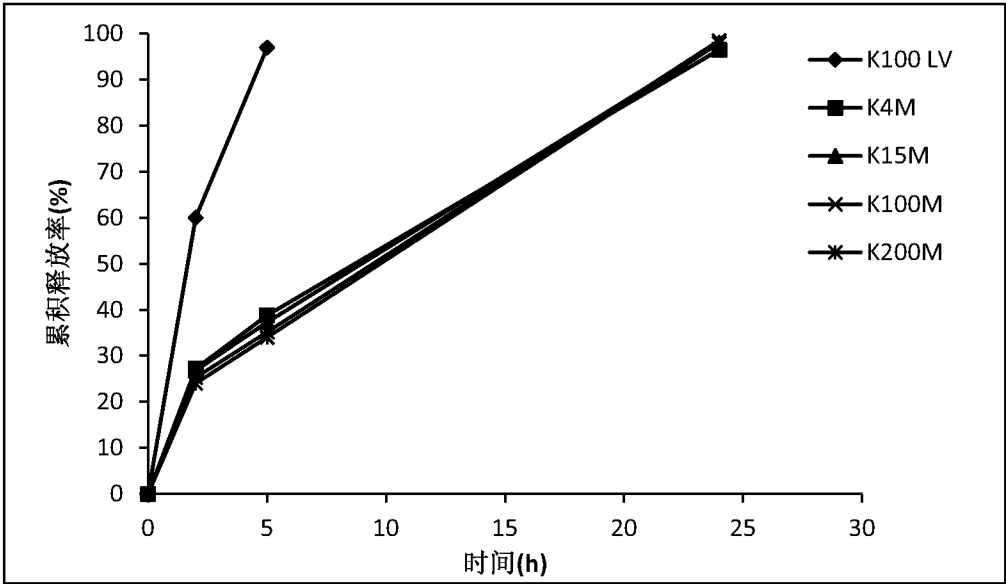


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/110074

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/20(2006.01)i; A61K 47/38(2006.01)i; A61K 35/747(2015.01)i; A61K 35/745(2015.01)i; A61P 1/00(2006.01)i; A23L 33/135(2016.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CNABS, CNTXT, CNKI, EMBASE, PUBMED, SPRINGERLINK, ELSEVIER SCIENCE DIRECT, GOOGLE SCHOLAR, BAIDU SCHOLAR: 羟丙甲纤维素, 羟基丙基甲基纤维素, 结肠, 靶向, 微生物, 益生菌, 双歧杆菌, 乳杆菌, HPMC, hydroxypropylmethyl, cellulose, hypromellose, colon, target, microorganism, probiotic+, lactobacillus, bifidobacterium

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1921838 A (RANBAXY LABORATORIES LIMITED) 28 February 2007 (2007-02-28) claims 1-7, 12 and 16, description, page 1, the antepenultimate line to page 2, line 22, and embodiment 1	1-3, 7-8
Y	CN 1921838 A (RANBAXY LABORATORIES LIMITED) 28 February 2007 (2007-02-28) claims 1-7, 12 and 16, description, page 1, the antepenultimate line to page 2, line 22, and embodiment 1	4-6, 9-10
Y	CN 105120847 A (THERABIOME LLC) 02 December 2015 (2015-12-02) claims 1, 8-9 and 14, and description, paragraphs [0011]-[0026]	4-6, 9-10
A	CN 102106925 A (YU, LIAN) 29 June 2011 (2011-06-29) claims 1 and 3, and embodiments 1-3	1-10
A	CN 1853655 A (YANG, MING) 01 November 2006 (2006-11-01) claims 1-2, 4-5 and 8	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
 “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 January 2018

Date of mailing of the international search report

11 February 2018

Name and mailing address of the ISA/CN

**State Intellectual Property Office of the P. R. China
 No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
 100088
 China**

Facsimile No. (86-10) 62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/110074

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	1921838	A	28 February 2007	WO	2005079753	A2	01 September 2005
				WO	2005079753	A3	11 May 2006
				IN	200400237	I1	20 December 2013
CN	105120847	A	02 December 2015	CA	2904389	A1	25 September 2014
				EP	2968187	A1	20 January 2016
				AU	2014239883	A1	29 October 2015
				BR	112015023124	A2	18 July 2017
				RU	2015140610	A	17 April 2017
				HK	1213805	A0	15 July 2016
				WO	2014152338	A1	25 September 2014
				US	2016022592	A1	28 January 2016
				JP	2016517425	A	16 June 2016
				IN	201507705	P1	22 January 2016
CN	102106925	A	29 June 2011	CN	102106925	B	19 September 2012
CN	1853655	A	01 November 2006	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/110074

A. 主题的分类 A61K 9/20(2006.01)i; A61K 47/38(2006.01)i; A61K 35/747(2015.01)i; A61K 35/745(2015.01)i; A61P 1/00(2006.01)i; A23L 33/135(2016.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类																				
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) A61K; A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) WPI, EPODOC, CNABS, CNTXT, CNKI, EMBASE, PUBMED, SPRINGERLINK, ELSEVIER SCIENCE DIRECT, GOOGLE scholar, baidu scholar: 羟丙甲纤维素, 羟丙基甲基纤维素, 结肠, 靶向, 微生物, 益生菌, 双歧杆菌, 乳杆菌, HPMC, hydroxypropylmethyl, cellulose, hypromellose, colon, target, microorganism, probiotic+, lactobacillus, bifidobacterium																				
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 1921838 A (兰贝克赛实验室有限公司) 2007年 2月 28日 (2007 - 02 - 28) 权利要求1-7, 12, 16, 说明书第1页倒数第3行-第2页第22行, 实施例1</td> <td>1-3, 7-8</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 1921838 A (兰贝克赛实验室有限公司) 2007年 2月 28日 (2007 - 02 - 28) 权利要求1-7, 12, 16, 说明书第1页倒数第3行-第2页第22行, 实施例1</td> <td>4-6, 9-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 105120847 A (塞拉拜姆有限责任公司) 2015年 12月 2日 (2015 - 12 - 02) 权利要求1, 8-9, 14, 说明书第[0011]-[0026]段</td> <td>4-6, 9-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102106925 A (于莲) 2011年 6月 29日 (2011 - 06 - 29) 权利要求1和3, 实施例1-3</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 1853655 A (杨明) 2006年 11月 1日 (2006 - 11 - 01) 权利要求1-2, 4-5, 8</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 1921838 A (兰贝克赛实验室有限公司) 2007年 2月 28日 (2007 - 02 - 28) 权利要求1-7, 12, 16, 说明书第1页倒数第3行-第2页第22行, 实施例1	1-3, 7-8	Y	CN 1921838 A (兰贝克赛实验室有限公司) 2007年 2月 28日 (2007 - 02 - 28) 权利要求1-7, 12, 16, 说明书第1页倒数第3行-第2页第22行, 实施例1	4-6, 9-10	Y	CN 105120847 A (塞拉拜姆有限责任公司) 2015年 12月 2日 (2015 - 12 - 02) 权利要求1, 8-9, 14, 说明书第[0011]-[0026]段	4-6, 9-10	A	CN 102106925 A (于莲) 2011年 6月 29日 (2011 - 06 - 29) 权利要求1和3, 实施例1-3	1-10	A	CN 1853655 A (杨明) 2006年 11月 1日 (2006 - 11 - 01) 权利要求1-2, 4-5, 8	1-10
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	CN 1921838 A (兰贝克赛实验室有限公司) 2007年 2月 28日 (2007 - 02 - 28) 权利要求1-7, 12, 16, 说明书第1页倒数第3行-第2页第22行, 实施例1	1-3, 7-8																		
Y	CN 1921838 A (兰贝克赛实验室有限公司) 2007年 2月 28日 (2007 - 02 - 28) 权利要求1-7, 12, 16, 说明书第1页倒数第3行-第2页第22行, 实施例1	4-6, 9-10																		
Y	CN 105120847 A (塞拉拜姆有限责任公司) 2015年 12月 2日 (2015 - 12 - 02) 权利要求1, 8-9, 14, 说明书第[0011]-[0026]段	4-6, 9-10																		
A	CN 102106925 A (于莲) 2011年 6月 29日 (2011 - 06 - 29) 权利要求1和3, 实施例1-3	1-10																		
A	CN 1853655 A (杨明) 2006年 11月 1日 (2006 - 11 - 01) 权利要求1-2, 4-5, 8	1-10																		
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																				
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件																				
国际检索实际完成的日期 2018年 1月 31日		国际检索报告邮寄日期 2018年 2月 11日																		
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 豆波建 电话号码 (86-10)62411125																		

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/110074

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	1921838	A	2007年 2月 28日	WO	2005079753	A2	2005年 9月 1日
				WO	2005079753	A3	2006年 5月 11日
				IN	200400237	I1	2013年 12月 20日
CN	105120847	A	2015年 12月 2日	CA	2904389	A1	2014年 9月 25日
				EP	2968187	A1	2016年 1月 20日
				AU	2014239883	A1	2015年 10月 29日
				BR	112015023124	A2	2017年 7月 18日
				RU	2015140610	A	2017年 4月 17日
				HK	1213805	A0	2016年 7月 15日
				WO	2014152338	A1	2014年 9月 25日
				US	2016022592	A1	2016年 1月 28日
				JP	2016517425	A	2016年 6月 16日
				IN	201507705	P1	2016年 1月 22日
CN	102106925	A	2011年 6月 29日	CN	102106925	B	2012年 9月 19日
CN	1853655	A	2006年 11月 1日	无			